

# Analyse du modèle CHIMIOTOX du point de vue de ses implications toxicologiques [Article bilingue] Analysis of the CHIMIOTOX Model from the standpoint of its toxicological implications [Bilingual article]

F. Denizeau et A. C. Ricard

Volume 11, numéro 4, 1998

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/705320ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/705320ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Université du Québec - INRS-Eau, Terre et Environnement (INRS-ETE)

ISSN

0992-7158 (imprimé)

1718-8598 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Denizeau, F. & Ricard, A. C. (1998). Analyse du modèle CHIMIOTOX du point de vue de ses implications toxicologiques [Article bilingue]. *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, 11(4), 537–554. <https://doi.org/10.7202/705320ar>

## Résumé de l'article

Le modèle CHIMIOTOX a été mis au point comme outil de gestion dans le but de réduire de façon importante la quantité de substances toxiques déversées dans le fleuve Saint-Laurent. Ce modèle effectue un calcul dont le résultat est une valeur numérique qui se veut représentative de la charge toxique présente dans un effluent industriel. Pour ce faire, le modèle attribue à chaque substance toxique une constante de toxicité, le facteur de pondération toxique (Ftox), dont la valeur est déterminée à partir des critères de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement du Québec. Le Ftox sert à calculer l'unité CHIMIOTOX (UC) qui est le produit de Ftox par la charge journalière du polluant (kg/jour). La sommation des UC de toutes les substances ciblées donne l'indice CHIMIOTOX (IC) qui doit représenter le potentiel toxique de l'effluent. Dans la présente étude, le modèle CHIMIOTOX a été analysé du point de vue de ses implications au plan toxicologique. Les résultats de cette analyse montrent les faits saillants suivants. En premier lieu, le calcul du potentiel toxique théorique se fait selon l'équation d'une droite de pente Ftox. Ceci implique que le potentiel toxique calculé est directement proportionnel à la quantité de la substance, et cela, quel que soit le niveau supposé d'exposition. Cette démarche n'est pas compatible avec le concept fondamental de la dose-réponse, basé sur l'observation expérimentale. À cette étape du modèle, l'estimation du théorique risque de s'écarter considérablement de la réalité. En second lieu, l'UC est calculé en utilisant la charge journalière moyenne de l'effluent à partir de mesures effectuées sur trois jours. Le modèle fait abstraction des variations ponctuelles dans le temps, variations qui peuvent influencer de manière significative le profil d'exposition des organismes, et par conséquent, la toxicité. En troisième lieu, l'IC, qui est la sommation des UC, ne tient pas compte des interactions toxiques pouvant survenir dans le cas d'un mélange de substances, ni de la bioaccumulation dans la chaîne trophique. Une comparaison du CHIMIOTOX avec le modèle des TEF (*Toxic Equivalency Factor*) développé pour les dibenzo-p-dioxines et les dibenzofurannes polychlorés, a été effectuée afin de souligner la difficulté d'obtenir des valeurs théoriques prédictives de la toxicité de mélanges complexes, même lorsque ses composants possèdent un mécanisme d'action commun, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des substances considérées par le CHIMIOTOX. Au total, le modèle CHIMIOTOX génère une incertitude qui s'accroît à chaque étape du calcul. Ceci l'empêche d'avoir une véritable valeur quantitative et limite considérablement son utilité dans l'évaluation du risque environnemental associé aux substances toxiques.

## Analyse du modèle CHIMIOTOX du point de vue de ses implications toxicologiques

### Analysis of the CHIMIOTOX Model from the standpoint of its toxicological implications

F. DENIZEAU\* et A.C. RICARD

Reçu le 12 décembre 1996, accepté le 17 août 1998\*\*.

*Cet article est publié intégralement en français et en anglais.*

*This paper is published integrally in both French and English, see p. 546.*

#### RÉSUMÉ

Le modèle CHIMIOTOX a été mis au point comme outil de gestion dans le but de réduire de façon importante la quantité de substances toxiques déversées dans le fleuve Saint-Laurent. Ce modèle effectue un calcul dont le résultat est une valeur numérique qui se veut représentative de la charge toxique présente dans un effluent industriel. Pour ce faire, le modèle attribue à chaque substance toxique une constante de toxicité, le facteur de pondération toxique ( $F_{tox}$ ), dont la valeur est déterminée à partir des critères de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement du Québec. Le  $F_{tox}$  sert à calculer l'unité CHIMIOTOX (UC) qui est le produit de  $F_{tox}$  par la charge journalière du polluant (kg/jour). La sommation des UC de toutes les substances ciblées donne l'indice CHIMIOTOX (IC) qui doit représenter le potentiel toxique de l'effluent. Dans la présente étude, le modèle CHIMIOTOX a été analysé du point de vue de ses implications au plan toxicologique. Les résultats de cette analyse montrent les faits saillants suivants. En premier lieu, le calcul du potentiel toxique théorique se fait selon l'équation d'une droite de pente  $F_{tox}$ . Ceci implique que le potentiel toxique calculé est directement proportionnel à la quantité de la substance, et cela, quel que soit le niveau supposé d'exposition. Cette démarche n'est pas compatible avec le concept fondamental de la dose-réponse, basé sur l'observation expérimentale. À cette étape du modèle, l'estimation du théorique risque de s'écarter considérablement de la réalité. En second lieu, l'UC est calculé en utilisant la charge journalière moyenne de l'effluent à partir de mesures effectuées sur trois jours. Le modèle fait abstraction des variations ponctuelles dans le temps, variations qui peuvent influencer de manière significative le profil d'exposition des organismes, et par conséquent, la toxicité. En troisième lieu, l'IC, qui est la sommation des UC, ne tient pas compte des interactions toxiques pouvant survenir dans le cas d'un

Centre de recherche en toxicologie de l'environnement TOXEN Université du Québec à Montréal C.P. 8888, Succ. Centre-Ville Montréal (Québec) Canada H3C 3P8.

\* Correspondance.

\*\* Les commentaires seront reçus jusqu'au 31 juillet 1999.  
Comments will be received by the end of July 1999.

mélange de substances, ni de la bioaccumulation dans la chaîne trophique. Une comparaison du CHIMIOTOX avec le modèle des TEF (*Toxic Equivalency Factor*) développé pour les dibenzo-*p*-dioxines et les dibenzofurannes polychlorés, a été effectuée afin de souligner la difficulté d'obtenir des valeurs théoriques prédictives de la toxicité de mélanges complexes, même lorsque ses composants possèdent un mécanisme d'action commun, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des substances considérées par le CHIMIOTOX. Au total, le modèle CHIMIOTOX génère une incertitude qui s'accroît à chaque étape du calcul. Ceci l'empêche d'avoir une véritable valeur quantitative et limite considérablement son utilité dans l'évaluation du risque environnemental associé aux substances toxiques.

**Mots clés :** *chimiotox, modèle numérique, outil de gestion, écotoxicologie, effluents toxiques.*

## INTRODUCTION

Le plan d'action du Saint-Laurent (PASL) fut lancé en 1988 conjointement par les gouvernements du Canada et du Québec. Le PASL visait l'assainissement, la restauration et la conservation du fleuve Saint-Laurent. Il devait contribuer à réduire de 90 % l'ensemble des substances toxiques des effluents de 50 établissements désignés comme prioritaires par le ministère de l'Environnement du Québec et Environnement Canada.

Le bilan provisoire sous le PASL indique que des réductions significatives de rejet de polluants ont déjà été obtenues. Ces réductions ont été mesurées selon différents paramètres conventionnels tels que les matières en suspension, la demande biochimique en oxygène (DBO), les métaux lourds, les autres métaux, les phénols et l'azote ammoniacal. On a cependant considéré que ces données ne tenaient pas compte de la toxicité relative des effluents. Un indice utilisant des données sur la toxicité des substances chimiques contenues dans les rejets a été développé. Cet indice, appelé CHIMIOTOX, devait permettre d'obtenir une estimation de la toxicité relative des rejets exprimée en termes numériques, et cela, aux fins de comparaison et d'intégration des résultats d'échantillonnage. Le CHIMIOTOX était également destiné à être un outil de gestion des substances toxiques (PIGEON, 1992) contribuant au processus de prise de décision ayant pour but de réduire le risque que posent les substances toxiques dans l'environnement.

Étant donné l'importance que peut avoir un outil de gestion tel que CHIMIOTOX, il semble approprié d'examiner ce modèle pour mieux en comprendre le contenu. Cet article propose une analyse du modèle CHIMIOTOX, plus particulièrement du point de vue de ses implications au plan toxicologique. Une description du modèle est d'abord présentée, suivie d'une discussion de chacune de ses composantes (le facteur de pondération toxique *F*<sub>tox</sub>, l'unité CHIMIOTOX et l'indice CHIMIOTOX). Afin que soit mieux compris l'indice CHIMIOTOX, une comparaison avec le modèle bien connu, conçu pour les dioxines et les furannes, a été effectuée. Finalement, les résultats de cette analyse sont utilisés pour évaluer les limites du CHIMIOTOX comme outil de gestion de risque des substances toxiques.

## DESCRIPTION DU MODÈLE CHIMIOTOX

Le CHIMIOTOX est un modèle mathématique intégrant le concept de la pondération toxique. Cette pondération, faite à partir de données toxicologiques, permet de calculer l'unité CHIMIOTOX (UC) qui à son tour sert au calcul de l'indice CHIMIOTOX (IC). Ce dernier tente d'offrir, à l'aide d'un chiffre, une synthèse des résultats d'échantillonnage des effluents industriels.

### La pondération toxique

La démarche développée pour arriver à la pondération toxique considère l'impact sur la qualité du milieu aquatique à trois niveaux : la protection de la santé humaine, la protection contre la contamination des organismes aquatiques et la protection de la vie aquatique et de la faune terrestre associée au milieu aquatique. Cette démarche retient les critères de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement du Québec. Ces critères sont exprimés sous la forme de concentrations limites acceptables pour chacun des polluants dans le milieu aquatique en fonction du niveau d'impact considéré. Pour chaque substance prioritaire, le critère le plus sévère (CPS) retrouvé dans les banques de données sélectionnées fut retenu pour le calcul du facteur de pondération toxique (Ftox). Le Ftox est obtenu en prenant l'inverse du CPS (en mg/L) que l'on multiplie par un facteur arbitraire de 1 000 mg/L afin d'obtenir des Ftox supérieurs à 1. Le Ftox peut être calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$F_{tox} = \frac{1\,000 \text{ (mg} \cdot \text{L}^{-1}\text{)}}{MSC \text{ (mg} \cdot \text{L}^{-1}\text{)}} \quad (1)$$

**Il faut noter que le Ftox est une constante dont la valeur ne change pas, quelles que soient les conditions.**

### L'unité CHIMIOTOX

Le Ftox sert à calculer l'unité CHIMIOTOX (UC) pour chaque polluant. L'UC est en réalité le Ftox multiplié par la charge du polluant en kg/j. Le résultat de ce calcul se veut représentatif de la toxicité potentielle du dit polluant. On précise aussi que, pour qu'un polluant fasse l'objet du calcul CHIMIOTOX, il faut que sa concentration moyenne soit plus grande que sa limite de détection. Le calcul de l'UC est décrit par l'équation suivante :

$$UC(\text{kg} \cdot \text{j}^{-1}) = \text{Charge}(\text{kg} \cdot \text{j}^{-1}) \cdot F_{tox} \quad (2)$$

### L'indice CHIMIOTOX

L'indice CHIMIOTOX (IC) est la sommation des unités CHIMIOTOX pour l'ensemble des polluants ciblés. Elles peuvent être additionnées par famille de polluants, par secteur industriel ou globalement en utilisant l'équation suivante :

$$IC = \sum UC \quad (3)$$

Les valeurs d'IC obtenues pour les usines ciblées par le PASL, à partir des données de 1988, variaient entre 12 et  $1,5 \times 10^6$  (LEGAULT et VILLENEUVE, 1993).

Les sections qui suivent passent en revue les composantes du CHIMIOTOX (Ftox, UC, IC) et en cernent les implications, spécialement au plan toxicologique.

## DISCUSSION DU MODÈLE CHIMIOTOX

### Ftox

Quand une substance toxique est absorbée par un organisme vivant, l'importance des effets nocifs dépend, en général, du degré d'exposition ou de la dose (KLAASEN et ROZMAN, 1991). Une courbe dose-réponse typique est présentée à la figure 1. Il s'agit d'une courbe de type sigmoïde où, à des faibles doses (ou concentrations), l'exposition est sans effet détectable ou significatif sur l'organisme ; elle correspond au seuil de toxicité. Cette zone est suivie par une section qui, *grosso modo*, peut être assimilée à une droite. La dernière partie de cette courbe consiste en une phase plateau. Les caractéristiques d'une courbe dose- ou concentration-réponse varient selon la substance, l'organisme-cible, la nature de l'effet et le temps d'exposition.

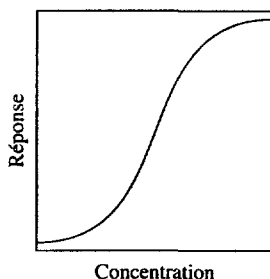


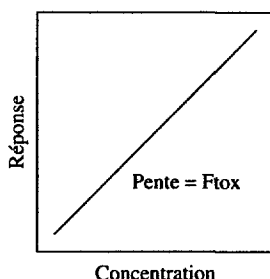
Figure 1 Courbe type "dose-(concentration) réponse".

L'utilisation du Ftox peut être analysée en rapport avec la notion de dose-réponse. L'application du Ftox implique que le potentiel toxique est directement proportionnel à une constante (le Ftox lui-même) multipliée par la concentration du toxique dans l'échantillon selon :

$$\text{Potentiel toxique} \propto \text{Cte} \cdot C$$

où Cte = Ftox et C = concentration du toxique dans l'échantillon. Si l'on suppose que le potentiel toxique est la réponse toxique probable anticipée, la courbe concentration-réponse théorique pour le CHIMIOTOX serait celle de la figure 2. Comme la relation entre le potentiel toxique et le niveau d'exposition est une droite dont la pente est le Ftox, il n'y a pas de seuil et le potentiel toxique augmente indéfiniment avec l'augmentation de la concentration du toxique. De plus, pour une même substance, il peut exister plusieurs courbes dose-réponse. Tel qu'indiqué précédemment, les caractéristiques spécifiques d'une courbe dose-réponse varient en fonction d'une multitude de facteurs. Dans un écosystème aquatique, la transformation des substances chimiques, leur spéciation, leur persistance et leur biodisponibilité sont des déterminants majeurs de l'impact des agresseurs toxiques sur les organismes vivants.

Il ressort que l'application d'un concept comme celui du Ftox, lorsqu'elle est examinée d'un point de vue toxicologique, implique un degré d'incertitude qui peut être passablement grand lorsqu'il s'agit d'estimer le potentiel toxique d'un effluent et de le comparer à celui d'autres effluents évalués de la même façon.



**Figure 2** Courbe théorique « concentration-réponse » selon CHIMIOTOX.

### L'unité CHIMIOTOX

La deuxième composante du calcul CHIMIOTOX est l'unité CHIMIOTOX (UC). Elle implique l'évaluation de la « masse toxique » calculée en fonction de la charge. L'échantillonnage se fait sur trois jours et la charge moyenne est déduite d'après les analyses effectuées sur les échantillons recueillis.

Un problème qui peut survenir dans l'évaluation de la charge toxique est celui de la variabilité temporelle des concentrations de toxiques dans les effluents. Au plan toxicologique, il est important de ne pas dissocier niveau et temps d'exposition. Il y a une différence entre une exposition à un niveau élevé de toxique sur un temps court et une exposition à un niveau plus faible sur un temps plus long, même si dans les deux cas, la quantité totale à laquelle le sujet est exposé est la même. Les caractéristiques temporelles de la charge contenue dans les effluents sont importantes pour établir le profil du type d'exposition subie par les organismes du milieu et évaluer avec plus de fiabilité le danger que représente cet effluent.

L'UC, telle que calculée dans le CHIMIOTOX, entraîne donc un degré supplémentaire d'incertitude dans l'estimation du potentiel toxique de la substance une fois que celle-ci est relâchée dans le milieu, puisque les conditions d'exposition seront par la suite variables dans le temps. L'utilisation de l'UC dans la prédiction d'un risque toxique pourrait entraîner des erreurs significatives en sous-évaluant l'impact à certaines époques de l'année et en le surestimant à d'autres.

### L'indice CHIMIOTOX

L'indice CHIMIOTOX (IC) se calcule en additionnant les UC obtenues pour chaque agent pris individuellement. La simple sommation des UC ne tient pas compte des interactions possibles entre les différentes composantes d'un mélange. Une grande variété d'interactions peuvent survenir quand plusieurs substances toxiques sont combinées, ce qui peut affecter l'absorption, la distribution, la biotransformation et/ou l'excrétion. Des interactions toxiques ont été observées avec de très nombreux agents.

Au cours des dernières années, de nombreux efforts ont porté sur le développement de modèles pour estimer les effets combinés des substances toxiques. Parmi ces modèles, on retrouve celui mis au point pour les dioxines et les furan-

nes. Ce modèle est particulièrement intéressant parce qu'il a été conçu sur la base d'un mécanisme d'action commun de ces substances, soit l'interaction avec un récepteur cytosolique spécifique : le récepteur Ah (rAh). Le modèle dioxines/furannes est un exemple adéquat pour fin de comparaison avec le CHIMIO-TOX.

### Le modèle dioxines/furannes

Le modèle a été structuré à partir d'un congénère, la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD), qui est le membre le plus toxique de cette famille. On a assigné arbitrairement à la TCDD un facteur dit « d'équivalence toxique » (TEF) de un. À chaque autre composé, on a assigné un TEF qui correspond à sa toxicité par rapport à celle de la toxine de référence TCDD. Par exemple, si pour provoquer une immunodépression de 50 % il a fallu 1,0 mg/kg de TCDD et 2,0 mg/kg de 1,2,3,7,8-pentaCDD, le TEF de la 1,2,3,7,8-pentaCDD est le ratio  $1,0/2,0 = 0,5$ . *Les TEF sont cependant très dépendants de l'espèce et de l'effet considérés. Un autre point capital à souligner est que les TEF ont été établis pour les effets qui dépendent du même mécanisme impliquant une interaction avec le rAh.* Pour en arriver à estimer le risque présenté par un mélange, les équivalents toxiques, les TEQ, qui sont le produit du TEF par la concentration du composé dans le mélange des congénères polychlorodibenzodioxines (PCDD) et polychlorodibenzofurannes (PCDF), doivent être calculés. Ceci est fait pour chaque composé individuellement. Pour obtenir le TEQ total, la sommation des TEQ individuels est réalisée :

$$\text{TEQ total} = \Sigma([\text{PCDF}_i] \cdot \text{TEF}_i) + \Sigma([\text{PCDD}_i] \cdot \text{TEF}_i)$$

où  $\text{PCDF}_i$  et  $\text{PCDD}_i$  sont les concentrations des congénères individuels,  $\text{TEF}_i$  est leur TEF et  $n$  est le nombre de congénères. *Les valeurs de TEF peuvent être utilisées pour prédire les effets des PCDF et PCDD qui sont médiés par le rAh et pour lesquels la non additivité est minimale (SAFE, 1994).*

Certains congénères de biphényles polychlorés (BPC) partagent avec les dioxines et les furannes des propriétés communes, et il est pertinent de tenter de les inclure dans le modèle dioxines/furannes. Plusieurs congénères de BPC possèdent une conformation coplanaire et de ce fait possèdent aussi une affinité pour le rAh. Cependant, lorsque l'on détermine les TEF pour ces congénères et que l'on fait la prédiction de la toxicité d'un mélange contenant ces congénères, les résultats obtenus, dans de nombreux cas, s'écartent de ce qui est observé expérimentalement à partir de tests de toxicité avec les mêmes mélanges. Le calcul du modèle surestime la toxicité des mélanges, ce qui indique qu'il y a dans les faits des interactions antagonistes entre les différents composés. Ceci a été noté pour des mélanges de BPC ainsi que des mélanges de BPC et TCDD. Il existe aussi des différences dans les interactions qui sont reliées à l'espèce ainsi qu'à la nature de l'effet. De plus, un manque total de correspondance a été observé entre les TEQ calculés et les effets mesurés pour la cancérogénicité de l'Aroclor 1260 (mélange commercial de BPC) et de la TCDD chez la rate. Ceci s'expliquerait par le fait que la cancérogénicité s'exprime par des mécanismes indépendants du rAh. Safe, l'auteur du modèle, conclut lui-même que la démarche TEF, lorsqu'il s'agit de prédire la toxicité des BPC dans l'évaluation du risque, doit être utilisée avec une réserve considérable (« *considerable caution* », SAFE, 1994).

## Le CHIMIOTOX et le modèle dioxines/furannes

Les similitudes entre le mode de calcul CHIMIOTOX et celui du modèle TEQ des dioxines/furannes incitent à comparer les deux démarches. L'analyse du modèle TEQ (mTEQ) montre cependant qu'il y a un très grand décalage entre ces deux démarches. Le mTEQ se limite à un groupe spécifique de composés qui partagent des propriétés communes au plan chimique ainsi qu'au plan biochimique pour ce qui est de leur mode d'action toxique *via* le rAh. Le CHIMIOTOX englobe toute une série de substances dont la plupart ne sont pas apparentées du point de vue de leurs propriétés chimiques aussi bien que de leur mode d'action toxique. Le mTEQ utilise des TEF déterminés spécifiquement un à un, en fonction du type d'effet et à partir de courbes dose-réponse obtenues expérimentalement. Le CHIMIOTOX utilise un Ftox, choisi à partir de banques de données, qui demeure constant quelle que soit la situation. Le mTEQ perd de sa valeur prédictive quand il y a des interactions antagonistes ou des effets qui ne passent pas par le rAh. Le CHIMIOTOX ignore les interactions toxiques possibles entre les substances qu'il inclut aussi bien que les différences dans leur mode d'action. La validation du mTEQ montre les limites de sa performance, malgré les contraintes scientifiques sévères qu'il assume. Le CHIMIOTOX ne retient pas les contraintes assumées par le mTEQ et il n'a pas encore fait l'objet d'une validation comme ce dernier.

Il y a donc un troisième niveau d'incertitude qui s'ajoute au CHIMIOTOX à l'étape du calcul de l'indice, ce qui diminue d'autant la probabilité qu'il génère des valeurs ayant une valeur prédictive dans l'estimation du potentiel toxique de mélanges de substances toxiques tels que retrouvés dans les effluents industriels.

## LE CHIMIOTOX COMME OUTIL DE GESTION

### Gestion du risque des substances toxiques

Un aspect important du CHIMIOTOX est sa vocation comme outil de gestion des substances toxiques (PIGEON, 1992). On peut alors se demander si le CHIMIOTOX est en mesure d'offrir une contribution à la gestion du risque des substances toxiques, étape qui est l'aboutissement concret des efforts de protection de l'environnement, parce qu'elle correspond à la prise de décision. Pour répondre à cette question, il faut examiner où se situe le CHIMIOTOX par rapport au processus d'évaluation du risque qui précède normalement la prise de décision.

L'évaluation du risque peut être définie comme le processus qui assigne des probabilités aux effets nocifs découlant des activités humaines ou des catastrophes naturelles. Ce processus implique l'identification des dangers, comme le rejet de contaminants toxiques dans les systèmes aquatiques, et l'utilisation de mesures, de tests et de modèles mathématiques ou statistiques pour établir la relation entre le danger et les effets. De manière générale, l'évaluation du risque environnemental que posent les produits chimiques comporte les activités suivantes (SUTER, 1993) : 1) La description de l'environnement où l'évaluation est réalisée. 2) Le choix des objets de l'évaluation qui sont à risque et que l'on veut



protéger. 3) L'estimation du profil de rejet des produits chimiques, incluant les variations spatio-temporelles. 4) La définition du danger, qui implique l'estimation de l'exposition et des effets. L'estimation de l'exposition tient compte du transport, de la dilution, de la transformation, de la dégradation et de la partition des substances dans le milieu (GAUDET, 1994). L'estimation des effets est réalisée à partir des valeurs estimées des niveaux d'exposition et des relations entre l'exposition et les effets. La plupart du temps, on a recours aux tests toxicologiques, qui procurent les relations dose- ou concentration-réponse, à la modélisation et, plus rarement, à des données éco-épidémiologiques. 5) La caractérisation du risque est le produit final de l'évaluation ; elle fait la synthèse des résultats des étapes précédentes. C'est cette intégration qui sert à la phase subséquente de gestion du risque. La caractérisation du risque implique un jugement critique de la part de l'analyste qui doit tenir compte du caractère incomplet des connaissances ou de l'information nécessaires à ce type de démarche.

Un aspect majeur de l'évaluation du risque la distinguant de l'étude d'impact est l'accent mis sur la caractérisation de l'incertitude. Récemment, le USEPA recommandait que les analyses d'incertitude fassent partie de la routine d'évaluation du risque environnemental (Risk Assessment Forum, 1992). À ce sujet, RECKHOW (1994) souligne que la raison majeure de cette emphase est *d'éviter la fausse impression que les évaluations sont précises et bien comprises*. Les responsables impliqués dans la protection de l'environnement, qu'ils soient du gouvernement, des industries ou du grand public, doivent pouvoir apprécier l'ampleur des incertitudes scientifiques dans les évaluations environnementales. Ce facteur contribue à l'utilisation optimale des ressources qui sont consenties là où les besoins l'exigent davantage (RECKHOW, 1994). Vis-à-vis de l'importance que l'on doit accorder à l'incertitude dans l'évaluation du risque écologique, certains auteurs vont même plus loin. BURGER (1994) fait valoir que, sans une appréciation de la concordance entre les phénomènes prédits et ceux qui sont observés, il est impossible de bâtir la science de la gestion du risque.

## Le CHIMIOTOX et la gestion du risque

Une analyse attentive indique que le CHIMIOTOX ne retient que la caractérisation du profil des rejets et fait un premier pas quant à la problématique du danger en considérant, de manière très générale, la toxicité des substances contenues dans les effluents. Cependant, il ne tient pas compte de multiples facteurs déterminants dans l'estimation de l'exposition (transport, transformation, interactions et autres), pas plus que des relations dose-réponse. Enfin, il ne se penche pas du tout sur l'incertitude qu'il comporte. Comme on l'a vu, cette incertitude grandit à chaque étape du calcul. Il apparaît que le CHIMIOTOX ne possède pas les caractéristiques attendues pour déterminer le risque toxicologique, ce qui limite considérablement son utilité pour la gestion du risque.

## Comparaison et intégration des résultats d'échantillonnage

L'indice CHIMIOTOX devait permettre la comparaison et l'intégration de résultats d'échantillonnage (PIGEON, 1992). Par exemple, en utilisant l'indice CHIMIOTOX, un classement a été obtenu en fonction du type d'activité industrielle ou pour différentes usines dont des échantillons d'effluents ont été analysés (LEGAULT et VILLENEUVE, 1993). Le problème d'un tel procédé est qu'il peut laisser croire que l'indice CHIMIOTOX possède une valeur quantitative réelle. Les

calculs de l'indice impliquent plusieurs niveaux d'incertitude et l'erreur sur la so-disant pondération toxique peut être très élevée. Les comparaisons basées sur l'indice CHIMIOTOX peuvent donc s'avérer problématiques.

## CONCLUSION

En conclusion, le modèle CHIMIOTOX montre d'importantes limites et son efficacité comme outil de gestion de substances toxiques peut être remise en question. Il convient d'éviter, comme mentionné plus haut, de donner l'impression qu'une démarche comme celle que tente le CHIMIOTOX peut être précise et parfaitement bien comprise dans toutes ses facettes. Les indices CHIMIOTOX ne peuvent pas être strictement pris sur une base quantitative. Malheureusement, un classement basé sur les valeurs numériques des IC peut être passablement inexact. Dans l'immédiat, les résultats du CHIMIOTOX devraient être assortis d'une description des sources multiples d'incertitudes qu'il comporte et, par conséquent, devraient tenir compte de ces dernières afin d'appliquer les réserves qui s'imposent dans l'interprétation des résultats générés par le CHIMIOTOX.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BURGER J., 1994. How should success be measured in ecological risk assesment ? The importance of predictive accuracy. *J. Toxicol. Environ. Health*, 42, 367-376.
- GAUDET C., 1994. Cadre de travail pour l'évaluation du risque écologique que présentent les lieux contaminés situés au Canada : Études et recommandations. Programme national d'assainissement des lieux contaminés, Étude n° 199, série scientifique, Direction générale de la conservation des écosystèmes, Direction de l'évaluation et de l'interprétation, Environnement Canada. Ottawa (Ontario), Canada, 120 p.
- KLAASSEN C.D., ROZMAN K., 1991. Principles of toxicology. Dans : Casarett and Doull's Toxicology. « The Basic Science of Poisons », 4<sup>e</sup> édition. M.O. Amdur, J.D. Doull et C.D. Klaassen, Eds, Pergamon Press, New York, pp. 12-49.
- LEGAULT G., VILLENEUVE M., 1993. Le CHIMIOTOX : Résultats d'évaluation chimio-toxique des établissements industriels du Plan d'action Saint-Laurent. Volume I. « Équipe d'intervention Saint-Laurent », Direction des services techniques. Plan d'action Saint-Laurent, Québec, Canada, 21 p.
- PIGEON B., 1992. Le CHIMIOTOX : Un indicateur de rejets toxiques. Document sur la méthode. Plan d'action Saint-Laurent, Gouvernement du Canada, Gouvernement du Québec, ministère de l'Environnement, Approvisionnements et Services Canada, Québec, Canada, 31 p.
- RECKHOW K.H., 1994. Water quality simulation modeling and uncertainty analysis for risk assessment and decision making. *Ecol. Mod.*, 72, 1-20.
- RODIER D., NORTON S. Risk Assessment Forum 1992. Framework for Ecological Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/R92/001. Washington D.C.
- SAFE S., 1994. Polychlorinated biphenyls (PCBs) : Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implication for risk assesment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 24, 87-149.
- SUTER G.W., 1993. Predictive risk assessments of chemicals. Dans : Ecological Risk Assessment. G.W. Suter Éd., Lewis Publishers, Chelsea, Michigan, pp. 49-88.

## SUMMARY

CHIMIOTOX is a model designed to provide a numerical indicator of toxic discharges for the purpose of comparing and integrating sampling results. CHIMIOTOX was also intended to be used as a tool in managing toxic substances. In this paper, the CHIMIOTOX model has been analysed from the standpoint of its toxicological implications. The analysis shows that the model's numerical indicator does not integrate principles such as the dose-response relationship, the level of exposure of the target organisms in the receiving waters, the transformation of toxic substances in the environment and their bioaccumulation, or the possible interactions between the different components of a complex mixture of toxic substances. The CHIMIOTOX model has been compared to the toxic equivalency factor (TEF) approach developed for polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans to illustrate the difficulties in obtaining reliable predictive values for the toxicity of mixtures even when their components share a similar mechanism of action, which is not the case for most substances subjected to CHIMIOTOX. Because CHIMIOTOX generates a high degree of uncertainty that increases at each step of the calculation, and because this uncertainty is not taken into account, the usefulness of the model from the point of view of ecotoxicological risk assessment and management appears significantly limited.

**Key-words:** *chimiotox, numerical model, ecotoxicology, toxic effluents, management tool.*

## INTRODUCTION

The St. Lawrence River Action Plan (SLAP) was jointly initiated in 1988 by the Canadian and Quebec governments. The aim of SLAP was the cleanup, restoration and conservation of the St. Lawrence River. A major objective was to reduce by 90% the loading of toxic substances in the effluents from 50 companies designated as priority sources by the Quebec Ministry of Environment and Environment Canada.

The provisional assessment under SLAP indicated that significant reductions in pollutant discharge had already been achieved. These reductions had been measured using different conventional parameters such as suspended matter, the biochemical oxygen demand (BOD), heavy metals, other metals, phenols and ammonia nitrogen. However, it was felt that these data did not take into account the relative toxicities of the effluents. An index was then developed that uses data on the toxicity of the chemicals in these effluents. This index, called CHIMIOTOX, was designed to provide a numerical indicator of the toxic discharge for the purpose of comparing and integrating the sampling results. CHIMIOTOX was also intended to be used as a tool in managing toxic substances (PIGEON, 1992) and in the decision-making process aimed at reducing the risk posed by toxic substances in the environment.

Given the importance that a management tool such as CHIMIOTOX could have, it seems appropriate to examine this model in order to best understand its content. This article proposes an analysis of the CHIMIOTOX model, particularly from the standpoint of its toxicological implications. An overview of the model is first presented, followed by a discussion of each of its components (Ftox, CHIMIOTOX unit and CHIMIOTOX index). In order to get a better understanding of the CHIMIOTOX index, a comparison with a well-known model, the dioxin/furan model, has been performed. Finally, the results of the analysis are used to assess the limitations of CHIMIOTOX as a tool in risk management of toxic substances.

## DESCRIPTION OF THE CHIMIOTOX MODEL

CHIMIOTOX is a mathematical model integrating the concept of toxic weighting. Using this weighting, arrived at from toxicological data, the CHIMIOTOX unit can be calculated, which in turn is used to calculate the CHIMIOTOX index. This index attempts to provide, using a number, an integration of the industrial effluent sampling results.

### Ftox or the toxic weighting factor

The process to arrive at toxic weighting considers the possible impact of toxic substances on the quality of the aquatic environment at three levels: protection of human health, protection against contamination of aquatic organisms as well as protection of aquatic life and terrestrial fauna associated with the aquatic environment. This process uses the Quebec Ministry of Environment's water quality criteria, which are expressed as limit concentrations acceptable for each of the pollutants in the aquatic environment as a function of the impact considered. For each priority substance, the most stringent criterion (MSC) found in the selected data banks was used to calculate the *toxic weighting factor* (Ftox). Ftox is obtained by taking the inverse of the MSC (mg/L) which is multiplied by an arbitrary factor of 1,000 mg/L to obtain an Ftox greater than 1. Ftox is given by the following equation:

$$F_{tox} = \frac{1,000 \text{ mg/L}}{MSC \text{ (mg/L)}} \quad (1)$$

**Note that the value of Ftox is a constant, regardless of the conditions.**

### The CHIMIOTOX unit

Ftox is used to calculate the CHIMIOTOX unit (UC) for each pollutant. The CHIMIOTOX unit is in reality Ftox multiplied by the pollutant load in kg/d. The result of this calculation attempts to represent the potential toxicity of the given pollutant. For a pollutant to be the subject of the CHIMIOTOX calculation, its mean concentration must be greater than its limit of detection. UC is given by the following equation:

$$UC(\text{kg/d}) = \text{Load}(\text{kg/d}) \cdot F_{tox} \quad (2)$$

### The CHIMIOTOX index

The CHIMIOTOX index (IC) is the sum of the CHIMIOTOX units for all of the target pollutants. They can be summed by family of pollutants, by industrial sector, or overall, using the following equation:

$$IC = \sum UC \quad (3)$$

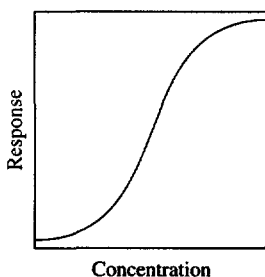
For the plants targeted by the SLAP, according to 1988 data, IC values were obtained ranging from 12 to  $1.5 \times 10^6$  (LEGAULT and VILLENEUVE, 1993).

The following sections review the components of CHIMIOTOX (Ftox, UC and IC) and evaluate their implications, particularly from the toxicological standpoint.

## DISCUSSION OF THE CHIMIOTOX MODEL

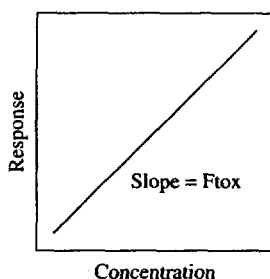
### Ftox

When a toxic substance is absorbed by a living organism, the extent of the harmful effects generally depends on the degree of exposure or the dose (KLAASSEN and ROZMAN, 1991). A typical dose- (concentration) response curve is presented in Figure 1 (p. 540). This is a sigmoid type curve where, at low doses (or concentrations), the exposure has no detectable or significant effect on the organism; it corresponds to the toxicity threshold. This zone is followed by a section that can, more or less, be compared to a straight line. The last part of this curve consists of a plateau phase. The characteristics of a dose- or concentration-response curve vary with the substance, the target organism, the effect and the exposure time.



**Figure 1** Typical dose-(concentration-) response curve.

The use of Ftox can be analyzed in relation to the dose-response concept. The application of Ftox implies that the toxic potential is directly proportional to a constant (Ftox) multiplied by the concentration of the toxic substance in the sample according to: Toxic potential  $\propto$  Const  $\times$  C, where Const = Ftox and C = concentration of the toxic substance in the sample. If the toxic potential is assumed to be the expected probable toxic response, the theoretical concentration-response curve for CHIMIOTOX would be the one shown in Figure 2. As the relationship between the toxic potential and the exposure level is a straight line whose slope is Ftox, there is no threshold and the toxic potential increases indefinitely with an



**Figure 2** Theoretical CHIMIOTOX concentration-response curve.

increase in concentration of the toxic substance. Also, for a given substance, there can be several dose-response curves. Indeed, as previously indicated, the specific characteristics of a dose-response curve vary in relation to many factors. In an aquatic ecosystem, the transformation of chemical substances, their speciation, their persistence and their bioavailability are major determinants of the impact of toxic substances on living organisms.

Therefore, from a toxicological point of view, the application of a concept such as  $F_{tox}$  involves a degree of uncertainty that may be somewhat large when estimating the toxic potential of an effluent and comparing it to those of other effluents considered in the same way.

### The CHIMIOTOX unit

The second component in the CHIMIOTOX calculation is the CHIMIOTOX unit (UC). It involves the evaluation of the "toxic mass" calculated as a function of the load. Sampling is done over three days and the mean load is obtained from the analyses carried out on the collected samples.

A problem that could arise in evaluating the toxic load is that of time-dependent variability in the concentrations of toxic substances in the effluents. From the toxicological standpoint, it is important not to dissociate the exposure level from the duration of exposure. There is a difference between exposure to a high concentration of a toxic substance over a short period and to a lower concentration over a longer period, even if in both cases the total amount to which the subject is exposed is the same. The time-dependent characteristics of the effluent load are important in establishing the profile of the exposure of the organisms in the environment, as well as in evaluating with greater reliability the danger that this effluent represents.

The UC, as calculated in CHIMIOTOX, therefore adds an additional degree of uncertainty to the estimation of the toxic potential of the substance once it is released into the environment, since exposure conditions will vary with the period of time elapsed after the release occurred. The use of the UC in predicting a toxic risk could lead to significant errors by underestimating the impact at certain times of the year and by overestimating it at others.

### The CHIMIOTOX index

The CHIMIOTOX index (IC) is calculated by adding the UCs obtained for each agent taken individually. A simple addition of the UCs does not take into account

the possible interactions between the different components of a mixture. A large variety of interactions may occur when several toxic substances are combined which affect absorption, distribution, biotransformation and/or excretion. Toxic interactions have been observed with many substances.

Over the last few years, much effort has focused on the development of models for estimating the effects of combined toxic substances, including the model developed for dioxins and furans. This model is particularly interesting because it was developed by considering a common action mode for these substances, namely the interaction with a specific cytosolic receptor, the Ah receptor (Ahr). The dioxin/furan model is a suitable example for comparison with CHIMIO-TOX.

### The dioxin/furan model

The model was developed from a congener, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), which is the most toxic member of this family. A so-called toxic equivalency factor (TEF) of 1 has been arbitrarily assigned to TCDD. For all other compounds, a TEF has been assigned to each that corresponds to its toxicity in relation to that of the standard toxin, TCDD. For example, if 1.0 mg/kg of TCDD and 2.0 mg/kg of 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-*p*-dioxin were needed to cause 50% immunosuppression, the TEF for 1,2,3,7,8-pentaCDD is the ratio  $1.0/2.0 = 0.5$ . *TEFs are, however, very dependent on the species and the effect considered. Another major point is that TEFs have been established for effects that depend on the same mechanism through interaction with the Ahr.* To estimate the risk of a mixture, the toxic equivalents (TEQ) must then be calculated, which are the products of the TEF and the concentration of the compound in the mixture of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin (PCDD) and polychlorinated dibenzofuran (PCDF) congeners. This is done for each compound individually. To obtain the total TEQ, all of the individual TEQs are added:

$$\text{Total TEQ} = \sum ([PCDF_i \cdot TEF_i]_n) + \sum ([PCDD_i \cdot TEF_i]_n)$$

where PCDF<sub>*i*</sub> and PCDD<sub>*i*</sub> are the concentrations of the individual congeners, TEF<sub>*i*</sub> is their TEF, and *n* is the number of congeners. *TEF values can be used to predict the toxic effects of PCDF and PCDD, which are dependent on the Ah receptor and whose non-additive interactive effects are minimal (SAFE, 1994).*

Some congeners of polychlorinated biphenyls (PCBs) have properties common to dioxins and furans, and it is appropriate to attempt to include them in the dioxin/furan model. Several congeners of PCB have a coplanar conformation, and as a result, also have an affinity for the Ahr. However, when the TEFs are determined for these congeners and a prediction is made about the toxicity of a mixture containing these congeners, the results obtained are in many cases different from what is observed experimentally from toxicity tests with the same mixtures. The calculation of the model overestimates the toxicity of the mixtures, which indicates that there are antagonistic interactions among the different compounds. This has been noted for mixtures of PCBs as well as mixtures of PCBs and TCDD. There are also differences in the interactions that are related to the species as well as the nature of the effect. Also, no correspondence was observed between the calculated TEQs and the effects measured for the carcinogenicity of Aroclor 1260 (a commercial mixture of PCBs) and TCDD in female rats. This could be explained by the fact that carcinogenicity is expressed through mechanisms independent of the Ahr. The model's author concluded that the results of the TEF approach, when

used to predict the toxicity of PCBs in risk assessment, must be considered with "considerable caution" (SAFE, 1994).

### **CHIMIOTOX and the dioxin/furan model**

The similarities between the CHIMIOTOX calculation method and that of the dioxin/furan TEQ model suggest a comparison of the two approaches. An analysis of the TEQ model (mTEQ) shows, however, that there are significant differences between these two approaches. mTEQ is limited to a specific group of compounds that have common chemical and biochemical properties regarding their mode of toxicity via the Ahr. CHIMIOTOX covers an entire series of substances where most are unrelated with respect to their chemical properties and their mode of toxicity. mTEQ uses TEFs determined individually, in relation to the type of effect and from dose-response curves obtained experimentally. CHIMIOTOX uses an  $F_{tox}$ , selected from data banks, which remains constant regardless of the situation. mTEQ loses its predictive value when there are antagonistic interactions or effects that do not involve the Ahr. CHIMIOTOX ignores possible toxic interactions among the substances included in it, as well as the differences in their mode of action. Validation of the mTEQ demonstrates its performance limits, despite its stringent scientific constraints. CHIMIOTOX does not have the constraints of mTEQ and has not yet been validated, as has the latter.

A third level of uncertainty therefore enters into CHIMIOTOX in the index calculation step, reducing accordingly the probability that it will generate numbers with a predictive value for estimating the toxic potential of mixtures of toxic substances such as those found in industrial effluents.

## **CHIMIOTOX AS A MANAGEMENT TOOL**

### **Risk management of toxic substances**

An important feature of CHIMIOTOX is believed to be its applicability as a tool in the management of toxic substances (PIGEON, 1992). One can then therefore ask whether CHIMIOTOX can contribute to risk management of toxic substances, the step that is the concrete outcome of environmental protection efforts because it corresponds to decision-making. To answer this question, one has to examine where CHIMIOTOX stands in relation to the risk assessment process that normally precedes decision-making.

Risk assessment can be defined as the process that assigns probabilities to the harmful effects resulting from human activities or natural catastrophes. This process involves the identification of hazards, such as the discharge of toxic contaminants into aquatic systems, and the use of measurements, tests and mathematical or statistical models to establish the relationship between the hazards and the effects. In general, the environmental risk assessment of chemicals includes the following (SUTER, 1993): 1) A description of the environment in which the assessment is carried out. 2) The choice of assessment components that are at risk and that one wants to protect. 3) An estimate of the discharge profile of the chemicals, including spatial and time variations. 4) A definition of the hazard



which involves both the estimation of exposure and that of effects. The former takes into account the transport, dilution, transformation, degradation and partitioning of the substances in the environment (GAUDET, 1994). The estimation of effects is performed using the estimated exposure values and the relationships between exposure and effects. Most of the time, toxicological tests are used (which provide dose- or concentration-response relationships) as well as modeling, and more rarely, ecoepidemiological data. 5) Characterization of the risk which is the final step in the assessment that synthesizes the results of the previous steps. This integration is used in the next phase of risk management. Risk characterization implies a critical judgment on the part of the analyst who must take into account the incomplete nature of the knowledge or information necessary for this type of approach.

A major aspect in risk assessment that differentiates it from the impact study is the emphasis on characterizing the uncertainty. Recently, the USEPA recommended that uncertainty analyses be a routine part of an environmental risk assessment (Risk Assessment Forum, 1992). On this subject, RECKHOW (1994) stressed that the major reason for this emphasis is *to avoid the false impression that the assessments are precise and well understood*. The people in charge of environmental protection, whether from the government, industry or the general public, must be able to appreciate the magnitude of the scientific uncertainties in the environmental assessments. This factor contributes to the optimum use of the resources which are targeted to where they are more needed (RECKHOW, 1994). Some authors go even further in the importance to be given to uncertainty in ecological risk assessment. Burger emphasizes that, without an appreciation of the agreement between the predicted and observed phenomena, it is impossible to develop the science of risk management (BURGER, 1994).

### **CHIMIOTOX and risk assessment and management**

A careful analysis indicates that CHIMIOTOX characterizes only the discharge profile and constitutes a first step towards hazard definition by considering, in a very general way, the toxicity of the substances contained in the effluents. However, it does not take into account the many determining factors in estimating the exposure (transport, transformation, interactions and others), or the dose-response relationships. Finally, it does not consider the uncertainty inherent in its approach. As has been seen, this uncertainty increases in each step of the calculation. As conceived at the present time, CHIMIOTOX does not have the expected characteristics for assessing toxicological risk, which considerably limits its usefulness in risk management.

### **Comparing and integrating sampling results**

The index provided by CHIMIOTOX is also believed to be suitable for comparing and integrating sampling results (PIGEON, 1992). For example, using the CHIMIOTOX index, rankings have been obtained according to the type of industrial activity or for the various plants for which effluents samples were analyzed (LEGAULT et VILLENEUVE, 1993). The difficulty with such a process is that it gives the impression that the CHIMIOTOX index has a true quantitative meaning. As demonstrated above, the index calculation involves many levels of uncertainty and the error in the so-called toxic weighting can be quite large. Therefore, comparisons based upon the CHIMIOTOX index numbers may be problematic.

## CONCLUSION

In conclusion, the CHIMIOTOX model shows important limitations and its effectiveness as a tool in management of toxic substances can be questioned. As mentioned above, the impression should not be given that a toxicological assessment process can be precise and perfectly well understood in all its aspects. CHIMIOTOX indices do not have a real quantitative value. Unfortunately, a ranking based on numerical values for the ICs can be quite inaccurate. In the immediate future, CHIMIOTOX results should be paired with a description of the many sources of uncertainty that they include. These should be taken into account for applying the reservations that are essential in the interpretation of CHIMIOTOX results.

## REFERENCES

- BURGER J., 1994. How should success be measured in ecological risk assessment? The importance of predictive accuracy. *J. Toxicol. Environ. Health*, 42, 367-376.
- GAUDET C., 1994. Cadre de travail pour l'évaluation du risque écologique que présentent les lieux contaminés situés au Canada: études et recommandations. Programme national d'assainissement des lieux contaminés, Étude n° 199, série scientifique, Direction générale de la conservation des écosystèmes, Direction de l'évaluation et de l'interprétation, Environnement Canada, Ottawa (Ontario), Canada, 120 p.
- KLAASSEN C.D., ROZMAN K., 1991. Principles of toxicology. In Casarett and Doull's Toxicology. "The Basic Science of Poisons", 4th edition. M.O. Amdur, J.D. Doull and C.D. Klaassen, Eds. Pergamon Press, New York, pp. 12-49.
- LEGAULT G., VILLENEUVE M., 1993. Le CHIMIOTOX: Résultats d'évaluation chimio-toxique des établissements industriels du Plan d'action St-Laurent. Volume I. "Équipe d'intervention St-Laurent", Direction des services techniques. Plan d'action Saint-Laurent, Québec, Canada, 21 pp.
- PIGEON B., 1992. Le Chimiotox: Un indicateur de rejets toxiques. Document sur la méthode. Plan d'Action St-Laurent, Gouvernement du Canada, Gouvernement du Québec, Ministère de l'Environnement, Approvisionnement et Services Canada, Québec, Canada, 31 p.
- RECKHOW K.H., 1994. Water quality simulation modeling and uncertainty analysis for risk assessment and decision making. *Ecol. Mod.*, 72, 1-20.
- RODIER D., NORTON S. Risk Assessment Forum 1992. Framework for Ecological Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/R92/001.
- SAFE S., 1994. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implication for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 24, 87-149.
- SUTER G.W., 1993. Predictive risk assessments of chemicals. In: Ecological Risk Assessment. G.W. Suter, Ed., Lewis Publishers, Chelsea, Michigan, pp. 49-86.